



مقایسه ی هورمونهای تیروئیدی در کودکان یک تا دوازده ساله در فاز فعال و
رمیسیون سندروم نفروتیک مراجعه کننده به بیمارستان قدس از تیرماه ۱۳۹۵ تا
تیرماه ۱۳۹۶ (مرکز تحقیقات رشد کودکان)

Compare of thyroid hormones of children ۱-۱۲ years in active and remission phase of nephrotic syndrome in Qods hospital in ۱۳۹۵- ۱۳۹۶



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: بنفشه آراد

کلمات کلیدی: nephrotic syndrome- thyroid hormones



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۲۳۴
عنوان فارسی طرح	مقایسه ی هورمونهای تیروئیدی در کودکان یک تا دوازده ساله در فاز فعال و رمیسیون سندروم نفروتیک مراجعه کننده به بیمارستان قدس از تیرماه ۱۳۹۵ تا تیرماه ۱۳۹۶ (مرکز تحقیقات رشد کودکان)
عنوان لاتین طرح	Compare of thyroid hormones of children ۱-۱۲ years in active and remission phase of nephrotic syndrome in Qods hospital in ۱۳۹۵-۱۳۹۶
کلمات کلیدی	nephrotic syndrome- thyroid hormones
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۵
ضرورت انجام تحقیق	سندروم نفروتیک تظاهراتی از بیماری گلوMEROLAR است که با پروتئینوری شدید در حد نفروتیک همراه می باشد. پروتئینوری نفروتیک به صورت پروتئینوری بیشتر از 3.5 gr/24 h یا نسبت پروتئین به کراتینین ادرار بالای ۲ تعریف می شود. تریاد یافته های بالینی در سندروم نفروتیک شامل هیپوآلبومینمی ($> 2.5 \text{ gr/dl}$)، ادم و هایپرلیپیدمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{ mg/dl}$) می باشد. از هر ۱۰۰۰۰۰ کودک کمتر از ۱۶ سال ۳-۱ نفر مبتلا به سندروم نفروتیک

می باشند. (۱) دفع پروتئین ادرار در یک کودک طبیعی کمتر از $100 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ یا کمتر از 150 mg/day می باشد. به صورت تخصصی تر دفع طبیعی پروتئین در کودکان کمتر از $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ، دفع غیر طبیعی $40-400 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ و مقدار نفروتیک بیش از $400 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ تعریف می شود. (۲) سطح پایین هورمونهای تیروئید می تواند تظاهر رسپتور گلوکوکورتیکوئیدها را مهار کند و حالت مقاومت به استروئید ایجاد نماید. بالا رفتن هورمونهای تیروئید پس از درمان با هورمونهای تیروئید تظاهر رسپتور گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش داده، باعث افزایش باند به گلوکوکورتیکوئید شده و اثر گلوکوکورتیکوئید را در سندرم نفروتیک تقویت می کند. (۱۰)

هدف کلی	مقایسه ی هورمونهای تیروئیدی در کودکان یک تا دوازده ساله در فاز فعال و ریمیسیون سندرم نفروتیک مراجعه کننده به بیمارستان قدس از تیرماه ۱۳۹۵ تا تیرماه ۱۳۹۶
خلاصه روش کار	کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک کمتر از ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفرولوژی یا بستری شده در بخش اطفال بیمارستان قدس قزوین از مرداد ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ که در فاز ریمیسیون یا فاز فعال هستند وارد مطالعه می شوند. سندرم نفروتیک با پروتئینوری بیشتر از $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ با نسبت پروتئین به کراتینین نمونه راندوم اداری بیشتر از ۲ و هیپوآلبومینمی ($\text{Albumin} < 2.5 \text{ gr/dl}$)، ادم، هایپرلیپیدمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{ mg/dl}$) مشخص می شود. از بیماران نمونه سرم و ادرار گرفته می شود. سطح TT_3 و TT_4 و FT_3 و FT_4 به روش ELISA اندازه گیری



اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
رضا دلیرانی	همکار			
فاطمه صفاری	استاد مشاور	فوق تخصص		drfa_saffari@yahoo.com
سامیه احدی	همکار اصلی	دستیاری		samieahadi@yahoo.com
حسین بلوری جیرنده	همکار	تخصص		
بنفشه آراد	مجری	اجراء طرح	فوق تخصص	banafsheh.arad@gmail.com
زهره یزدی	مشاور آماری	تخصص		yazdizohreh@yahoo.com



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	سندرم نفروتیک تظاهری از بیماری گلومرولار است که با پروتئینوری شدید در حد نفروتیک همراه می باشد. پروتئینوری نفروتیک به صورت پروتئینوری بیشتر از $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ یا نسبت پروتئین به کراتینین ادرار بالای ۲ تعریف می شود. تریاد یافته های بالینی در سندرم نفروتیک شامل هیپوآلبومینمی ($\text{Albumin} < 2.5 \text{ gr/dl}$)، ادم و هایپرلیپیدمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{ mg/dl}$) می باشد. از هر ۱۰۰۰۰۰ کودک کمتر از ۱۶ سال ۱-۳ نفر مبتلا به سندرم نفروتیک می باشند. (۱) پروتئینوری ماسیو سبب از دست رفتن پروتئینهای باند شونده به هورمونهای تیروئید مانند thyroxin-binding globulin (TBG) ، ترانس تیروتین و آلبومین می شود. (۴،۵) در نتیجه T_4 توتال سرم و گاهی T_3 توتال سرم کاهش می یابد و افزایش TSH سرم گاهی برای جبران کافی نیست. این تغییرات هورمونی به میزان پروتئین اوری و آلبومین سرم بستگی دارد. تیروئید می تواند از دست رفتن هورمونهای ادراری را جبران نماید و بیمار یوتیروئید باقی بماند، چون T_4 و T_3 آزاد معمولاً طبیعی است، ولی در بیماران با ذخیره کم تیروئید، هیپوتیروئیدی واضح می تواند بروز نماید. در بعضی بیماران با سندرم نفروتیک پایدار و پروتئینوری طول کشیده و دفع TBG می تواند سطح آزاد

هورمونهای تیروئیدی را کاهش و TSH را افزایش دهد. (۶.۷۸) کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک کمتر از ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفرولوژی یا بستری شده در بخش اطفال بیمارستان قدس قزوین از مرداد ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ که در فاز رمیسیون یا فاز فعال هستند وارد مطالعه می-شوند. سندرم نفروتیک با پروتئینوری بیشتر از $40 \text{ mg/ m}^2/\text{h}$ با نسبت پروتئین به کراتینین نمونه راندوم اداری بیشتر از ۲ و هیپوآلبومینمی ($\text{Albumin} < 2.5 \text{ gr/dl}$)، ادم، هایپرلیپیدمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{ mg/dl}$) مشخص می-شود. از بیماران نمونه سرم و ادرار گرفته می-شود. سطح TT_3 و TT_4 و FT_3 و FT_4 به روش ELISA اندازه گیری می-شود و با سطوح نرمال T_3 (در کودکان یک تا شش سال $0.92-2.48 \text{ ng/ml}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $0.93-2.3 \text{ ng/ml}$)، سطح نرمال T_4 (در کودکان یک تا شش سال $5.95-14.7 \text{ } \mu\text{g/dl}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $5.99-13.8 \text{ } \mu\text{g/dl}$)، سطح نرمال Free T_3 (در کودکان یک تا شش سال $2.41-5.50 \text{ Pg/ml}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $2.53-5.22 \text{ Pg/ml}$)، سطح نرمال Free T_4 (در کودکان یک تا شش سال $0.96-1.07 \text{ ng/dl}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $0.97-1.67 \text{ ng/dl}$)، سطح نرمال TSH (در کودکان یک تا شش سال $0.70-5.97 \text{ } \mu\text{U/ml}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $0.60-4.84 \text{ } \mu\text{U/ml}$) ارزیابی خواهد شد. هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با T_4 آزاد یا توتال نرمال و افزایش مختصر ($5-10 \text{ mU/L}$) TSH مشخص می شود. به تعداد بیماران سندرم نفروتیک، از کودکانی که بیماری زمینه ای و عفونت ندارند و جهت کنترل سلامت به درمانگاه بیمارستان قدس مراجعه نموده اند، از نظر سن و جنس با گروه سندرم نفروتیک همسان سازی شده و آزمایشات تیروئید انجام می شود. شیوع هیپوتیروئیدی در گروه سالم با گروه سندرم نفروتیک مقایسه خواهد شد. بر اساس کتاب رفرانس اندوکرینولوژی اطفال، cutoff TSH برای nonthyroidal illness (NTIS syndrome) به میزان 10 mU/L در نظر گرفته می شود.

پیشینه طرح

مطالعه Afrozs و همکاران که بر روی ۸۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک با میانگین سنی ۱۲-۲ سال در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نشان داد mean value سطح T_3 , T_4 سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک در طول نفروز نرمال است. اگرچه mean value TSH بالاتر از سطح نرمال است. این مطالعه نشان داد که شواهدی از هیپوتیروئیدی خفیف یا ساب کلینیکال در سندرم نفروتیک در طول پروتئینوری دیده می شود، اگرچه این بیماران از نظر بالینی یوتیروئید هستند. مطالعه آمنه عبادی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در دانشگاه جندی شاپور اهواز بر روی ۲۰ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک و گروه سالم انجام شد، نشان داد که سطوح T_3 و T_4 در بیماران سندرم نفروتیک پایین و سطح TSH بالا بود. ولی T_4 به طور شاخص تری در بیماران سندرم نفروتیک در مقایسه با گروه سالم پایین تر بود. مطالعه حاجی زاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد از میان ۱۰۴ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ارجاع شده به دپارتمان نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۶۱ نفر، ۴۱ پسر و ۲۰ دختر مبتلا به هیپوتیروئیدی بوده و تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفتند. این بیماران در مقایسه با گروه نرمال ($68.3\% \text{ T}_3$ و $64.4\% \text{ T}_4$) پایین تری داشتند و میانگین $11.65 \pm 6.71 \text{ } \mu\text{IU/ml}$ (TSH) بود. این مطالعه نشان داد هیپوتیروئیدی در هر کودک مبتلا به سندرم نفروتیک که پروتئینوری طول کشیده دارد، باید با اندازه گیری Free T₄TSH بررسی شود.

فهرست کلی فصول

- ۱- عنوان طرح به فارسی ۲- عنوان طرح به انگلیسی ۳- بیان مسأله و بررسی متون ۴- اهداف و فرضیات (هدف اصلی طرح، اهداف فرعی و اهداف کاربردی) ۵- فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش ۶- نوع مطالعه (Type of Study) روش اجرا و طراحی تحقیق ۸- (Design) Research & Methodology - جامعه مورد مطالعه و

روش نمونه گیری (۹) Sampling Procedures- روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها ۱۰- جدول متغیرها ۱۱- محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات ۱۲- ملاحظات اخلاقی ۱۳- زمان لازم برای اجرای طرح (۱۴) Gantt Chart- هزینه آزمایش ها و خدمات تخصصی که هزینه آنها درخواست می شود ۱۵- منابع مأخذ

هدف از اجرا	با توجه به این موضوع که هورمونهای تیروئیدی نقش مهمی در رشد و تکامل کلیه، هموستاز آب و سدیم و همودینامیک کلیه دارند و با توجه به شیوع بالای هیپوتیروئیدی کلینیکال و ساب کلینیکال در بیماران سندرم نفروتیک تشخیص و درمان زودرس اختلالات تیروئید در این بیماران اهمیت بسیاری دارد. در این مطالعه هورمونهای تیروئیدی توتال و آزاد اندازه گیری می شوند، تا از تداخل افزایش ترانس تیرو گلوبولین جلوگیری شود و همچنین با اندازه گیری آنتی بادی ضد تیروپرونین از ورود تیروئیدیت اتوایمون به مطالعه جلوگیری خواهد شد. به تعداد بیماران سندرم نفروتیک، از کودکانی که بیماری زمینه ای و عفونت ندارند و جهت کنترل سلامت به درمانگاه بیمارستان قدس مراجعه نموده اند، از نظر سن و جنس با گروه سندرم نفروتیک همسان سازی شده و آزمایشات تیروئید انجام می شود. به این ترتیب شیوع هیپوتیروئیدی در گروه سالم نیز بررسی و با گروه سندرم نفروتیک مقایسه خواهد شد.
-------------	--

فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- سطح T_3 Total سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۲- سطح T_4 Total سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۳- سطح T_3 Free سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۴- سطح T_4 Free سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۵- سطح TSH سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۶- نسبت پروتئین به کراتینین نمونه راندمان ادارات در کودکان کمتر از ۲ سال مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۷- مقدار پروتئین دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته در کودکان بیشتر از ۲ سال مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۸- سطح BUN, Cr سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۹- سطح TG و کلسترول سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۱۰- سطح Alb (آلبومین) سرم در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک چقدر است؟ ۱۱- سطح T_4 Total در فاز فعال سندرم نفروتیک پایین تر از فاز رمیسیون است. ۱۲- سطح T_3 در فاز فعال سندرم نفروتیک پایین تر از فاز رمیسیون است. ۱۳- سطح T_4 Free در فاز فعال سندرم نفروتیک پایین تر از فاز رمیسیون است. ۱۴- سطح T_3 Free در فاز فعال سندرم نفروتیک پایین تر از فاز رمیسیون است. ۱۵- سطح TSH در فاز فعال سندرم نفروتیک بالاتر از فاز رمیسیون است. ۱۶- سطح $anti-TPO$ در کودکان مبتلا به هیپوتیروئیدی و سندرم نفروتیک در فاز فعال و رمیسیون متفاوت است. ۱۷- شیوع انواع هیپوتیروئیدی (کلینیکال و ساب کلینیکال) در بیماران سندرم نفروتیک در فاز فعال و رمیسیون چقدر است؟
-------------------------	---

چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	کیتها مصرفی هستند.
کلید واژه های فارسی	سندرم نفروتیک هیپوتیروئیدی

روش پژوهش و تکنیک های اجرایی
کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک کمتر از ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفروژوی یا بستری شده در بخش اطفال بیمارستان قدس قزوین از مرداد ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ که در فاز رمیسیون یا فاز فعال هستند وارد مطالعه می شوند. سندرم نفروتیک با پروتئینوری بیشتر از $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ با نسبت پروتئین به کراتینین نمونه راندمان اداری بیشتر از ۲ و هیپوآلبومینمی

cholesterol >)، ادم، هایپرلیپیدمی (Albumin < ۲.۵ gr/dl)
 می-۳ (۲۰۰ mg/dl) مشخص می-۳ شود. از بیماران نمونه سرم و ادرار گرفته
 می-۳ شود. سطح TT_۳ و TT_۴ و FT_۳ و FT_۴ به روش ELISA اندازه
 گیری می-۳ شود و با سطوح نرمال T_۳ (در کودکان یک تا شش سال ۰.۹۲-
 ۲.۴۸ ng/ml و در کودکان هفت تا دوازده سال ۰.۹۳-۲.۳۰ ng/ml)،
 سطح نرمال T_۴ (در کودکان یک تا شش سال ۵.۹۵-۱۴.۷۰ μg/dl و در
 کودکان هفت تا دوازده سال ۵.۹۹-۱۳.۸۰ μg/dl)، سطح نرمال Free T_۳
 (در کودکان یک تا شش سال ۲.۴۱-۵.۵۰ Pg/ml و در کودکان هفت تا
 دوازده سال ۲.۵۳-۵.۲۲ Pg/ml)، سطح نرمال Free T_۴ (در کودکان
 یک تا شش سال ۰.۹۶-۱.۷۷ ng/dl و در کودکان هفت تا دوازده سال
 ۰.۹۷-۱.۶۷ ng/dl)، سطح نرمال TSH (در کودکان یک تا شش سال
 ۰.۷۰-۵.۹۷ μU/ml و در کودکان هفت تا دوازده سال ۰.۶۰-۴.۸۴
 μU/ml) ارزیابی خواهد شد. هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با T_۴ آزاد یا
 توتال نرمال و افزایش مختصر (TSH (۵-۱۰ mU/L) مشخص می شود. در
 کودکان زیر ۲ سال نمونه ادرار از نظر نسبت پروتئین به کراتینین راندوم ادرار
 اندازه گیری می-۳ شود و نسبت بیشتر از ۲ به عنوان پروتئینوری در حد
 سندرم نفروتیک تعریف می-۳ شود. در کودکان بالای ۲ سال مقدار پروتئین
 ادرار ۲۴ ساعته اندازه گیری می-۳ شود و پروتئینوری ۴۰ mg/m²/h >
 به عنوان سندرم نفروتیک در نظر گرفته می-۳ شود به تعداد بیماران سندرم
 نفروتیک، از کودکانی که بیماری زمینه ای و عفونت ندارند و جهت کنترل
 سلامت به درمانگاه بیمارستان قدس مراجعه نموده اند، از نظر سن و جنس با
 گروه سندرم نفروتیک همسان سازی شده و آزمایشات تیروئید انجام می
 شود. شیوع هیپوتیروئیدی در گروه سالم با گروه سندرم نفروتیک مقایسه
 خواهد شد. بر اساس کتاب رفرانس اندوکرینولوژی اطفال، cutoff TSH
 برای nonthyroidal illness syndrome (NTIS) به میزان ۱۰
 mU/L در نظر گرفته می شود. (۱۹) Relapse: نسبت پروتئین به
 کراتینین نمونه راندوم ادراری بیشتر از ۲ یا ۳+ □ تست dipstick
 Remission: نسبت پروتئین به کراتینین نمونه راندوم ادرار کمتر از ۰.۲ یا
 پروتئین منفی یا trace در تست dipstick برای سه روز متوالی پس از
 شروع درمان

تعداد زیادی از کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک بار اول یا عود بیماری
 بستری شده، سطح سرمی هورمون محرک تیروئید بالاتر از ۱۰ میکرو واحد
 در لیتر داشتند، که نیاز به درمان با لووتیروکسین را ایجاب می نمود. از طرف
 دیگر دفع ادراری پروتئین باند شونده به تیروگلوبولین، کاهش هورمونهای
 تیروئیدی توتال را در سندرم نفروتیک توجیه می کند. بنابراین در این
 مطالعه علاوه بر هورمونهای تیروئیدی توتال، هورمونهای تیروئیدی آزاد و
 آنتی بادی ضد تیروپونین هم اندازه گیری شدند تا هیپو تیروئیدی ساب
 کلینیکال، هیپوتیروئیدی و تیروئیدیت هاشیموتو در کودکان سندرم
 نفروتیک بررسی شود. با توجه به تاثیر هورمونهای تیروئیدی در تنظیم آب و
 الکترولیت بدن و اثر ضعیف درمانهای سندرم نفروتیک در حضور
 هیپوتیروئیدی ایده لزوم انجام این مطالعه ایجاد شد.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

سندرم نفروتیک هیپوتیروئیدی

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

Hajizadeh N, Marashi SM, Nabavizadeh B.
 Examine of thyroid function in
 pediatrienephrotic syndrome. Int J pediatric
 (supplement, ۱), vol ۰.۳, N. ۲ - ۱, ۵۹ - ۶۵, ۲۰۱۵. ۱۸.
 AmenehEbadi, Ali Yadollahpour, Saeed Shivali,
 SevanaDaneghian and Sara Saki. Evaluation the
 Thyroid function in pediatric nephrotic
 syndrome. International Journal of

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

۱. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer W. Childhood nephrotic syndrome: current and future therapies, *Nat Rev Nephrol* ۸: ۴۴۵-۴۵۸, ۲۰۱۲.
۲. Browne OT, Bhandari S. Interpreting and investigating proteinuria, *BMJ* ۳۴۳: d ۵۱۴۶, ۲۰۱۱.
۳. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, et al. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic syndrome, *J Pediatr* ۱۱۶: ۲۴۳-۲۴۷, ۱۹۹۰.
۴. Afrasiabi MA, Vaziri ND, GwinpG, et al. Thyroid function studies in the nephrotic syndrome. *Ann Int Med* ۱۹۷۹; ۹۰: ۳۳۵-۸.
۵. QY Guo, QJ Zhu, YF Liu and et al. Steroid Combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *PediatrNephrol*, June ۲۰۱۴, vol ۲۹: ۱۰۳۳-۱۰۳۸.
۶. A Dagan, R Cleper, I Krause, and et al. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, ۲۰۱۲, ۲۷; ۲۱۷۱-۲۱۷۵.
۷. QY Guo, QJ Zhu, YF Liu and et al. Steroid Combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *PediatrNephrol*, June ۲۰۱۴, vol ۲۹: ۱۰۳۳-۱۰۳۸.
۸. Hoffman AS, Arem R, Ehnoyan G. Thyroid function in Renal failure. *Seminars in Dialysis* ۱۹۸۸; (۳): ۱۵۶ – ۹.
۹. P Iglesias and JJ Diez. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology*, ۲۰۰۹, ۱۶۰; ۵۰۳-۵۱۵.
۱۰. Leseney AM, Benmiloud M, Befort M, Befort JJ. In vitro evidence that hypothyroidism modifies glucocorticoid receptors. *Moll Cell Endocrinol*. ۱۹۸۷; ۵۲(۱-۲): ۱-۱۰.
۱۱. H Liu, W Yan and G Xu. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome, a meta-analysis. *Ren Fail*, ۲۰۱۴, ۳۶(۹): ۱۳۶۰-۱۳۶۵.
۱۲. Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxin ۵'-Deiodinase by T_۳ and nuclear receptor co-activators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem*. ۲۰۰۰; ۲۷۵(۴۹): ۳۸۲۹۶-۳۸۳۰۱.
۱۳. – Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, ۱۹۹۴; ۸ (۴): ۴۱۲ – ۵.
۱۴. – R Gilles, M. den Heijer, A. H. Ross, F. C. G. J. Sweep, A. R. M. Hermus. And J. F. M. Wetzels. Thyroid function in patient with proteinuria. *Netherlands Journal of medicine* ۲۰۰۸, ۶۶, ۱۱, ۴۸۳ – ۴۸۵.
۱۵. Afroz S, Khan AH, Roy Dh.

Thyroid function in children with nephrotic syndrome. Mymensingh Med J. ۲۰۱۱; ۲۰ (۳): ۴۰۷ – ۴۱۹. Elsevier: Pediatric Endocrinology, ۴th Edition: Sperling

خلاصه نتیجه اجرای طرح	لزوم اندازه گیری روتین هورمونهای تیروئید در تمام بیماران سندروم نفروتیک بررسی نیاز بیماران سندروم نفروتیک به تجویز لووتیروکسین شیوع تیروئیدیت هاشیموتو در بیماران سندروم نفروتیک
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	مطالعه آمنه عبادی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در دانشگاه جندی شاپور اهواز بر روی ۲۰ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک و گروه سالم انجام شد، نشان داد که سطوح T_3 و T_4 در بیماران سندروم نفروتیک پایین و سطح TSH بالا بود. ولی T_4 به طور شاخص تری در بیماران سندروم نفروتیک در مقایسه با گروه سالم پایین تر بود. مطالعه حاجی زاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد از میان ۱۰۴ بیمار مبتلا به سندروم نفروتیک ارجاع شده به دپارتمان نفروولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۶۱ نفر، ۴۱ پسر و ۲۰ دختر مبتلا به هیپوتیروئیدی بوده و تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفتند. این بیماران در مقایسه با گروه نرمال ($T_3(68.3\%)$ و $T_4(64.4\%)$) پایین تری داشتند و میانگین ($TSH(11.65 \pm 6.71 \mu IU/ml)$ بود. این مطالعه نشان داد هیپوتیروئیدی در هر کودک مبتلا به سندروم نفروتیک که پروتئینوری طول کشیده دارد، باید با اندازه گیری $Free T_4TSH$ بررسی شود.
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک کمتر از ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفروولوژی یا بستری شده در بخش اطفال بیمارستان قدس قزوین از مرداد ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ که در فاز رمیسیون یا فاز فعال هستند وارد مطالعه می‌شوند. از بیماران نمونه سرم و ادرار گرفته می‌شود. سطح TT_3 و TT_4 و FT_3 و FT_4 به روش $ELISA$ اندازه گیری می‌شود. سطح TSH نرمال (در کودکان یک تا شش سال $5.97-0.70 \mu U/ml$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $4.84-0.60 \mu U/ml$) ارزیابی خواهد شد. هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با T_4 آزاد یا توتال نرمال و افزایش مختصر $TSH(5-10 mU/L)$ مشخص می‌شود. به تعداد بیماران سندروم نفروتیک، از کودکانی که بیماری زمینه ای و عفونت ندارند و جهت کنترل سلامت به درمانگاه بیمارستان قدس مراجعه نموده اند، از نظر سن و جنس با گروه سندروم نفروتیک همسان سازی شده و آزمایشات تیروئید انجام می‌شود. شیوع هیپوتیروئیدی در گروه سالم با گروه سندروم نفروتیک مقایسه خواهد شد.
What Requirements Are Met	کیت‌های اندازه گیری TT_3 و TT_4 و FT_3 و FT_4 به روش $ELISA$ کیت $Anti-TPO$ کیت TSH اندازه گیری
ملاحظات گروه	- با اختصاص مدت زمان بیشتر جهت جمع آوری اطلاعات و نمونه، می‌توان محدودیت کم بودن تعداد بیماران با شرایط مورد نظر را حل نمود.
ملاحظات ناظر	ناظر طرح به انجام صحیح آزمایشات در تمامی بیماران مراجعه کننده نظارت خواهد داشت.
Home Address	قزوین . خیابان دانشگاه. کوچه ۱۹. پلاک ۵۲
Work Place	قزوین. بیمارستان کودکان قدس
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک کمتر از ۱۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه نفروولوژی یا بستری شده در بخش اطفال بیمارستان قدس قزوین از مرداد ۱۳۹۵ تا مرداد ۱۳۹۶ که در فاز رمیسیون یا فاز فعال هستند وارد مطالعه می‌شوند. از بیماران نمونه سرم و ادرار گرفته می‌شود. سطح TT_3 و TT_4 و FT_3 و FT_4 به روش $ELISA$ اندازه گیری می‌شود و با سطوح نرمال T_3 (در کودکان یک تا شش سال $2.48-0.92 ng/ml$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $2.3-0.93 ng/ml$)، سطح نرمال T_4 (در

کودکان یک تا شش سال $14.7-5.95 \mu\text{g/dl}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $13.8-5.99 \mu\text{g/dl}$ ، سطح نرمال Free T_3 (در کودکان یک تا شش سال $5.50-2.41 \text{Pg/ml}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال 5.22Pg/ml)، سطح نرمال Free T_4 (در کودکان یک تا شش سال $1.77-0.96 \text{ng/dl}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $1.67-0.97 \text{ng/dl}$)، سطح نرمال TSH (در کودکان یک تا شش سال $5.97-0.70 \mu\text{U/ml}$ و در کودکان هفت تا دوازده سال $4.84-0.60 \mu\text{U/ml}$) ارزیابی خواهد شد. هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با T_4 آزاد یا توتال نرمال و افزایش مختصر TSH ($5-10 \text{mU/L}$) مشخص می شود. در کودکان زیر ۲ سال نمونه ادرار از نظر نسبت پروتئین به کراتینین راندوم ادرار اندازه گیری می شود و نسبت بیشتر از ۲ به عنوان پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک تعریف می شود. در کودکان بالای ۲ سال مقدار پروتئین ادرار ۲۴ ساعته اندازه گیری می شود و پروتئینوری $40 \text{mg/m}^2/\text{h}$ به عنوان سندرم نفروتیک در نظر گرفته می شود.

بیان مسأله و بررسی متون

سندرم نفروتیک تظاهراتی از بیماری گلودراری است که با پروتئینوری شدید در حد نفروتیک همراه می باشد. پروتئینوری نفروتیک به صورت پروتئینوری بیشتر از 3.5gr/24 h یا نسبت پروتئین به کراتینین ادرار بالای ۲ تعریف می شود. تریاد یافته های بالینی در سندرم نفروتیک شامل هیپوآلبومینمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{mg/dl}$)، ادم و هایپرلیپیدمی ($\text{cholesterol} > 200 \text{mg/dl}$) می باشد. از هر ۱۰۰۰۰۰ کودک کمتر از ۱۶ سال ۱-۳ نفر مبتلا به سندرم نفروتیک می باشند. (۱) دفع پروتئین ادرار در یک کودک طبیعی کمتر از ۱۰۰ $\text{mg/m}^2/\text{day}$ یا کمتر از 150mg/day می باشد. به صورت تخصصی تر دفع طبیعی پروتئین در کودکان کمتر از $4 \text{mg/m}^2/\text{h}$ ، دفع غیر طبیعی $4-40 \text{mg/m}^2/\text{h}$ و مقدار نفروتیک بیش از $40 \text{mg/m}^2/\text{h}$ تعریف می شود. (۲) جمع آوری ادرار زمان دار در کودکان خصوصا زیر ۲ سال مشکل است و از نسبت پروتئین (mg/dl) به کراتینین ادرار (mg/dl) استفاده می شود. بهترین زمان انجام آن نمونه اول ادرار صبحگاهی است تا اثر پروتئینوری ارتواستاتیک حذف شود. در کودکان زیر ۲ سال این نسبت کمتر از ۰.۵ و در کودکان بالای ۲ سال کمتر از ۰.۲ طبیعی است. نسبت بیشتر از ۲ نشانه پروتئینوری در حد نفروتیک می باشد. (۳) دفع آلبومین از کلیه با افزایش ساخت آلبومین کبد در بیماران سندرم نفروتیک جبران نمی شود. در نتیجه سطح آلبومین خون کاهش می یابد. به همراه آلبومین، سایر پروتئین ها مانند هورمون ها نیز در ادرار دفع می شوند. پروتئینوری ماسیو سبب از دست رفتن پروتئینهای باند شونده به هورمونهای تیروئید مانند thyroxine-binding globulin (TBG)، ترانس تیروتین و آلبومین می شود. (۴،۵) در نتیجه T_4 توتال سرم و گاهی T_3 توتال سرم کاهش می یابد و افزایش TSH سرم گاهی برای جبران کافی نیست. این تغییرات هورمونی به میزان پروتئین اوری و آلبومین سرم بستگی دارد. تیروئید می تواند از دست رفتن هورمونهای ادراری را جبران نماید و بیمار یوتیروئید باقی بماند، چون T_4 و T_3 آزاد معمولا طبیعی است، ولی در بیماران با ذخیره کم تیروئید، هیپوتیروئیدی واضح می تواند بروز نماید. در بعضی بیماران با سندرم نفروتیک پایدار و پروتئینوری طول کشیده و دفع TBG می تواند سطح آزاد هورمونهای تیروئیدی را کاهش و TSH را افزایش دهد. (۶،۷،۸) هورمونهای تیروئید نقش مهمی در رشد و تکامل کلیه، هموستاز آب و سدیم و همودینامیک کلیه دارند. کاهش فعالیت هورمونهای تیروئید باعث عدم توانایی دفع آب می شود، این اثر به علت مهار ناکامل تولید وازوپرسین یا کاهش بازجذب در توبولهای کلیه نبوده، بلکه به علت کاهش میزان فیلتراسیون گلودراری است. بیماران سندرم نفروتیک در ریسک بالای ابتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال هستند. هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال با افزایش TSH سرم (نرمال $5-10 \mu\text{IU/ml}$) و سطح نرمال Free T_4 تعریف می شود. (۹) سطح پایین هورمونهای تیروئید می تواند تظاهر رسپتور

گلوکوکورتیکوئیدها را مهار کند و حالت مقاومت به استروئید ایجاد نماید. بالا رفتن هورمونهای تیروئید پس از درمان با هورمونهای تیروئید تظاهر رستور گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش داده، باعث افزایش باند به گلوکوکورتیکوئید شده و اثر گلوکوکورتیکوئید را در سندروم نفروتیک تقویت می کند. (۱۰) سندروم یوتیروئید بیمار (Euthyroid Sick Syndrome (ESS که سندروم تری یدوتیرونین (T_3) پایین نامیده می شود، کاهش بیشتر T_3 نسبت به T_4 وجود دارد. این سندروم در بیماریهای غیر محور تیروئید هیپوفیز مانند عفونتها و التهابهای شدید، جراحی های ماژور، آنفارکتوس میوکارد و بیماریهای کلیه دیده می شود. افزایش T_3 reverse و افزایش مختصر TSH دیده می شود. در اغلب موارد ESS علایم خاصی ندارد و درمان با هورمونهای تیروئید نیز مورد توافق همه نمی باشد. این سندروم ممکن است به علت کاهش فعالیت نوع ۱ و ۵- دی یدیناز در کبد باشد که T_4 را به T_3 تبدیل می کند. (۱۱، ۱۲) با توجه به این موضوع که هورمونهای تیروئیدی نقش مهمی در رشد و تکامل کلیه، هموستاز آب و سدیم و همودینامیک کلیه دارند و با توجه بهشیوع بالای هیپوتیروئیدی کلینیکال و ساب کلینیکال در بیماران سندروم نفروتیک تشخیص و درمان زودرس اختلالات تیروئید در این بیماران اهمیت بسیاری دارد. بررسی متون: مطالعه Ito و همکاران در سال ۱۹۹۴ که بر روی ۷ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک درمان شده در مقایسه با گروه کنترل در رمیسیون انجام شد نشان داد، کاهش شدید T_3 , Free T_3 , TBG, Free T_4 , T_4 , T_3 در بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک در مقایسه با گروه در رمیسیون وجود دارد. میانگین سطوح Free T_3 , Free T_4 در کودکان مبتلا به سندروم نفروتیک درمان نشده در مقایسه با گروه دیگر به طور شاخص تری پایین تر و میانگین سطح TSH سرم به صورت شاخص تری بالاتر بود. این مطالعه نشان داد که یک هیپوتیروئیدی خفیف در بیماران با سندروم نفروتیک درمان نشده وجود دارد زیرا T_3 , Free T_3 , TBG, Free T_4 , T_4 , T_3 از ادرار از دست می رود. (۱۳) مطالعه Gilles و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان داد اختلال عملکرد تیروئید در بیماران با پروتئینوری دیده می شود. به ویژه سطوح TSH در بیماران مبتلا به پروتئینوری در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است. در این مطالعه از میان ۱۵۹ بیمار مبتلا به پروتئینوری که ۱۱۱ مرد و ۴۸ زن بودند، میانگین TSH بالاتر از گروه کنترل بود. ($P < 0.001$) (۱۴) مطالعه Ilgesias و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد، پروتئینوری موجب از دست رفتن هورمونهای تیروئیدی و تحریک ترشح TSH می شود و در نتیجه عملکرد تیروئید نرمال باقی می ماند. (۹) مطالعه Afrozs و همکاران که بر روی ۸۵ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک با میانگین سنی ۱۲-۲ سال در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نشان داد mean value سطوح T_3 , T_4 سرم در کودکان مبتلا به سندروم نفروتیک در طول نفروز نرمال است. اگرچه mean value TSH بالاتر از سطح نرمال است. این مطالعه نشان داد که شواهدی از هیپوتیروئیدی خفیف یا ساب کلینیکال در سندروم نفروتیک در طول پروتئینوری دیده می شود، اگرچه این بیماران از نظر بالینی یوتیروئید هستند. (۱۵) مطالعه Gouand و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی ۱۶۴ بیمار انجام شد، اختلال در هورمونهای تیروئیدی در ۷۴ بیمار را نشان داد. سطح TSH بالا و سطوح T_3 , T_4 , Free T_4 , Free T_3 و آلبومین سرم در مقایسه با بیماران یوتیروئید پایین تر بود. در مطالعه Dagan و همکاران در سال ۲۰۱۲، ۵ کودک ۳-۱۱ ساله با تشخیص سندروم نفروتیک مقاوم به استروئید را به مدت ۴۲-۵ ماه پیگیری کردند و همگی دچار هیپوتیروئیدی شدند. عملکرد کلیه در تمام بیماران طی ۱۴.۵-۱.۵ سال از تشخیص بدتر شد. علیرغم درمان با تیروکسین و کاهش عملکرد کلیه، سطح هورمونهای تیروئید فقط پس از رسیدن به نارسایی مزمن انتهایی و شروع همودیالیز طبیعی شد. (۶) مطالعه حاجی زاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد از میان ۱۰۴ بیمار مبتلا به سندروم نفروتیک ارجاع شده به دپارتمان نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۶۱ نفر، ۴۱ پسر و ۲۰ دختر

مبتلا به هیپوتیروئیدی بوده و تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفتند. این بیماران در مقایسه با گروه نرمال (T_3 (۶۸.۳٪) و (T_4 (۶۴.۴٪) پایین تری داشتند و میانگین (TSH ($11.65 \pm 6.71 \mu IU/ml$) بود. این مطالعه نشان داد هیپوتیروئیدی در هر کودک مبتلا به سندروم نفروتیک که پروتئینوری طول کشیده دارد، باید با اندازه گیری T_4 Free TSH بررسی شود. (۱۶) Guo و همکاران در سال ۲۰۱۴ در تحقیقی ۱۶۴ کودک ۳-۱۶ ساله مبتلا به سندروم نفروتیک اولیه را مورد بررسی قرار دادند. سن متوسط بیماران 7.51 ± 3.26 بود. بیماران به سه گروه بر اساس سطح هورمونهای تیروئید و نوع درمان تقسیم شدند. در گروه اول بیماران با اختلال عملکرد تیروئید با استروئید و لووتیروکسین درمان شدند. در گروه دوم بیماران با اختلال عملکرد تیروئید با استروئید و در گروه سوم بیماران یوتیروئید با استروئید درمان شدند. از ۱۶۴ بیمار ۷۳ مورد هیپوتیروئیدی تحت بالینی داشتند. هیچ هیپوتیروئیدی بالینی مشاهده نشد. اختلاف قابل توجهی در سن و جنس بیماران با اختلال کارکرد تیروئید دیده نشد. سطح آلومین در ۱۶۴ بیمار با سطح TSH رابطه منفی داشت، ولی با سطح T_3 و T_4 توتال و T_4 آزاد مرتبط بود. پروتئینوری با T_3 و T_4 توتال و T_4 آزاد ولی نه با T_3 آزاد و TSH مرتبط بود. بیماران با اختلال عملکرد تیروئید به ۴ دسته تقسیم شدند. ۱- سندروم (T_3) تری یدوتیروئین پایین، $1.34 < Total T_3$ nmol/L و T_4 توتال و T_4 آزاد و TSH نرمال ۲- سندروم T_4 پایین، $Free T_4 < 7.8 pmol/L$ و $Total T_4 < 78.4 nmol/L$ و T_4 توتال و T_3 آزاد و TSH نرمال ۳- هیپوتیروکسینی، $Total T_3 < 1.34 nmol/L$ و $Free T_3 < 1.34 nmol/L$ و T_4 توتال و T_4 آزاد و $TSH < 5.6 mIU/L$ ۴- هیپوتیروئیدیسم، $Total T_3 < 1.34 nmol/L$ و $Total T_4 < 78.4 nmol/L$ و $Free T_3 < 3.8 pmol/L$ و $Free T_4 < 7.8 pmol/L$ و $TSH > 5.6 mIU/L$ و $Free T_4 < 7.8 pmol/L$. زمان رمیسیون پروتئینوری در گروه اول درمان شده با استروئید و لووتیروکسین کوتاهتر از گروه دوم درمان شده با استروئید تنها بود. (۷) مطالعه Choudhury J و همکاران از سال ۲۰۱۶-۲۰۱۵ بر روی ۶۰ کودک با میانگین سنی ۸-۱ سال انجام شد که ۳۰ کودک به دلایل غیر سندروم نفروتیک و با اختلالات تیروئیدی و ۳۰ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک بودند. سطح T_3 و T_4 و TSH در همه کودکان اندازه گیری شد. سطح T_3 و T_4 در بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک پایین و سطح TSH در این بیماران بالا بود. سطح T_4 در بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک در مقایسه با گروه دیگر (Hypothyroid state) به طور مشخصی پایین تر بود. (۱۷) مطالعه آمنه عبادی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در دانشگاه جندی شاپور اهواز بر روی ۲۰ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک و گروه سالم انجام شد، نشان داد که سطوح T_3 و T_4 در بیماران سندروم نفروتیک پایین و سطح TSH بالا بود. ولی T_4 به طور شاخص تری در بیماران سندروم نفروتیک در مقایسه با گروه سالم پایین تر بود. (۱۸)

منابع

- 5- منابع مأخذ:
1. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer W. Childhood nephrotic syndrome: current and future therapies, Nat Rev Nephrol 8: 445-458,2012
 2. Browne OT, Bhandari S. Interpreting and investigating proteinuria, BMJ 343: d 5146,2011
 3. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, et al. Quantitation of proteinuria

- with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in .nephrotic syndrome, J Pediatr 116: 243-247, 1990
- Afrasiabi MA, Vaziri ND, GwinpG, et al. Thyroid function studies in the .4 .nephrotic syndrome. Ann Int Med 1979; 90: 335-8
- QY Guo, QJ Zhu, YF Liu and et al. Steroid Combined with .5 levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. PediatrNephrol, June 2014, vol 29: 1033-1038
- A Dagan, R Cleper, I Krause, and et al. Hypothyroidism in children .6 with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant, 2012;27; 2171-2175
- QY Guo, QJ Zhu, YF Liu and et al. Steroid Combined with .7 levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. PediatrNephrol, June 2014, vol 29: 1033-1038
- Hoffman AS, Arem R, Ehnoyan G. Thyroid function in Renal failure. .8 .Seminars in Dialysis 1988; (3): 156 – 9
- P Iglesias and JJ Diez. Thyroid dysfunction and kidney disease. .9 .European Journal of Endocrinology, 2009, 160; 503-515
- Leseney AM, Benmiloud M, Befort M, Befort JJ. In vitro evidence that .10 hypothyroidism modifies glucocorticoid receptors. Moll Cell Endocrinol. 1987; 52(1-2): 1-10
- H Liu, W Yan and G Xu. Thyroid hormone replacement for nephrotic .11 syndrome patients with euthyroid sick syndrome, a meta-analysis. Ren Fail, 2014, 36(9): 1360-1365
- Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxin 5?-Deiodinase by .12 T3 and nuclear receptor co-activators as a model of the sick euthyroid syndrome. J Biol Chem. 2000; 275(49): 38296-38301
- Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. thyroid function in children with - .13 .nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, 1994; 8 (4): 412 – 5
- R Gilles, M. den Heijer, A. H. Ross, F. C. G. J. Sweep, A. R. M. - .14 Hermus. And J. F. M. Wetzels. Thyroid function in patient with proteinuria. .Netherlands Journal of medicine 2008, 66, 11, 483 – 485
- Afroz S, Khan AH, Roy Dh. Thyroid function in children with .15 .nephrotic syndrome. Mymensingh Med J. 2011; 20 (3): 407 – 11
- Hajizadeh N, Marashi SM, Nabavizadeh B. Examine of thyroid - .16 function in pediatrienephrotic syndrome. Int J pediatric (supplement, 1), vol 0.3, N. 2 – 1, 59 – 65 , 2015
- J. Choudhury. International Journal of Contemporary pediatrics, - .17 .2016, vol 3, Issue 3
- AmenehEbadi, Ali Yadollahpour, Saeed Shivali, SevanaDaneghian .18 and Sara Saki. Evaluation the Thyroid function in pediatric nephrotic syndrome. International Journal of pharmaceutical. Research & Allied .sciences, 2016, s (2): 82 – 85
- .Elsevier: Pediatric Endocrinology, 4th Edition: Sperling .19